

절제된 N₂ 폐암환자의 생존율 분석

이진명* · 박승일* · 손광현*

=Abstract=

Survival Analysis for Patients with Resected N₂ Lung Cancer

Jin Myung Lee, M.D.*, Seung Il Park, M.D.*, Kwang Hyun Sohn, M.D.*

Mediastinal lymph node involvement (N₂ disease) is generally accepted as an important factor influencing the outcome of patients with lung cancer.

The 5-year survival rates of completely resected patients with N₂ disease are frequently reported from 15% to 30%.

To improve the management and the outcome of patients with resectable N₂ disease, we analyzed the survival rates and the prognostic factors for resected N₂ lung cancer.

Between August 1989 and September 1993, we experienced 27 patients with N₂ disease of 115 surgically treated lung cancer at the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, School of Medicine, University of Ulsan.

Of these 27 N₂ disease 23 had the pulmonary resections; 15 have been undertaken pneumonectomy, 3 bilobectomy, 4 lobectomy and 1 sleeve lobectomy, and 4 had the exploratory thoracotomies.

All of these 23 patients received postoperative adjuvant therapy; 18 received combined chemo-radiotherapy, 3 chemotherapy and 2 radiotherapy.

Complete follow-up was obtained in 23 patients and median survival was 22 months and overall 1-year and 2-year survival rates by Kaplan-Meier method were 65% and 45%, respectively.

However, survival rates according to histology, tumor location, number of positive nodal station and operative method were not significantly different by statistical analysis.

As a conclusion, it is considered that in resectable N₂ lung cancer, complete mediastinal lymph node dissection as well as tumor resection combined with postoperative adjuvant therapy will contribute to the improvement of long-term survival. (Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993; 26:934-9)

Key words : Neoplasms, Lung, N₂ disease, Survival rate

서론

한국인에서 폐암의 발생빈도는 흡연인구의 증가 및 산업화에 의한 환경공해로 증가추세에 있다. 최근 의료제도의 개선으로 환자들이 쉽게 병의원에서 진료를 받을 수 있

게 되고 또한 폐암의 조기발견에 많은 관심이 고조되고 있으나, 폐암은 발견시 이미 진행된 암이 많아 조기에 수술적 치료를 받지 못하는 경우가 많다.

폐암의 수술적 치료성적을 향상시키기 위해 가장 이상적인 방법은 정확한 병기설정에 따라 폐암종괴의 완전절제, 기관지절제단면의 암세포근절 그리고 종격동림프절 완전제거에 달려있다. 그러나 폐암의 예후는 림프절 전이양상에 따라 크게 좌우되는데 특히 종격동림프절 전이 있는 경우(N₂ disease)에는 예후는 더욱 나쁘다.

N₂ 환자의 치료방침에 대하여는 저자들마다 다른데 중

* 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 흉부외과

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, School of Medicine, University of Ulsan

Table 1. Clinical characteristics of patients resected N₂ lung cancer (n=23)

Characteristic	No	%
Sex		
Male	20	87.0
Female	3	13.0
Age(mean 60.3 yr)		
≥60 yr	12	52.2
≤60 yr	11	47.8
Histology		
Squamous cell carcinoma	11	47.8
Adenocarcinoma	9	39.2
Others	3	13.0
Tumor location		
Central	16	69.6
Peripheral	7	30.4
T-status		
T ₂	19	82.6
T ₃	2	8.7
T ₄	2	8.7
Positive nodal station		
One	19	82.6
Two	4	17.4
Operation		
Pneumonectomy	15	65.2
Lobectomy	8	34.8
Adjuvant therapy		
Chemotherapy	3	13.0
Radiotherapy	2	8.7
Chemo-radiotherapy	18	78.3

격동경검사를 시행하여 조직학적으로 N₂ disease로 확진된 경우에는 개흉술을 시행하지 않는 저자들도 있으나^{1~4)}, N₂ disease라 할지라도 절제가능하리라고 생각되면 적극적으로 개흉술을 시행하는 저자들도 있다^{5~8)}.

이에 저자는 울산의대 서울중앙병원 흉부외과에서 절제술을 시행한 원발성폐암환자중 수술후 종격동림프절 전이가 판명된 환자를 대상으로 생존률 및 예후에 영향을 주는 인자를 분석하여 향후 절제가능한 N₂ 환자에 대한 치료방침을 설정하고자 하였다.

대상 및 방법

1989년 12월부터 1993년 9월까지 3년 10개월간 외과

적 수술을 시행한 115명의 원발성폐암환자에서 수술후 종격동림프절 전이가 확진된 27명중 절제술이 시행되었던 23명을 대상으로 하였다.

절제된 N₂ 폐암환자 23명에 대한 임상상태는 표 1에 요약하였다. 성별분포는 남자가 20명, 여자가 3명으로 남녀비는 6.7:1로 남자가 많았으며, 연령분포는 42세에서 74세까지로 60세 이상이 12례(52.2%), 60세 이하가 11례(47.8%)이었으며 평균연령은 60.3세였다.

입원시 주 증상은 기침이 18례(78.3%), 객담 12례(52.2%) 그리고 호흡곤란 6례(26.1%) 순으로 나타났으며, 증상이 없이 우연히 발견된 경우도 3례(13.0%) 있었다.

술전진단 및 병기결정은 흉부단순촬영 및 흉부전산화단층촬영, 객담세포검사, 기관지내시경검사, 경피적생검 그리고 골스캔(scan)을 시행하여 결정하였으며, 종격동경검사는 상용으로 시행하지 않았다.

술전 흉부 전산화단층촬영상 종격동림프절의 장경이 1cm 이상인 경우가 14례(60.1%) 있었으며, 이중 림프절이 매우 컸던 4례에서는 종격동경검사를 시행하였으나 생검 결과는 모두 음성이었다.

수술시 종격동림프절은 가능한 한 모두 박리하여 각 림프절의 병리조직학적 전이양상을 분석하였다. 수술후 보강치료는 모든 환자에서 시행되었는데 항암약물치료만 시행되었던 경우가 3례, 방사선치료만 시행되었던 경우가 2례, 그리고 항암약물치료후 방사선치료를 시행했던 경우가 18례 있었다.

분석방법으로 병리조직학적분류, 종양의 위치와 종양의 병기(T-status), 림프절 전이양상, 수술방법 그리고 생존률을 분석하였다. 그리고 생존률을 조직학적 분류에 따라, 종양의 위치에 따라, 전이된 림프절 구역수에 따라, 그리고 수술방법에 따라 비교분석하였다.

통계처리는 각 변수들에 대한 생존률은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, Log-Rank test로 각 생존률간의 차이를 검정하였으며 유의 수준은 P < 0.05로 하였다.

결 과

폐암의 병리조직학적 분포상 편평상피세포암이 11례(47.8%)로 가장 많았으며, 선암 9례(39.1%), 선편평상피세포암 2례 그리고 신경내분비암이 1례였다.

종양의 위치상 폐문부종양이 16례(69.6%)로 이중 T₂가 12례, T₃가 2례, 그리고 T₄가 2례 있었으며, 변연부종양은 7례(30.4%)로 모두 T₂였다.

종격동림프절 전이분포상 1구역전이가 19례(82.6%), 2

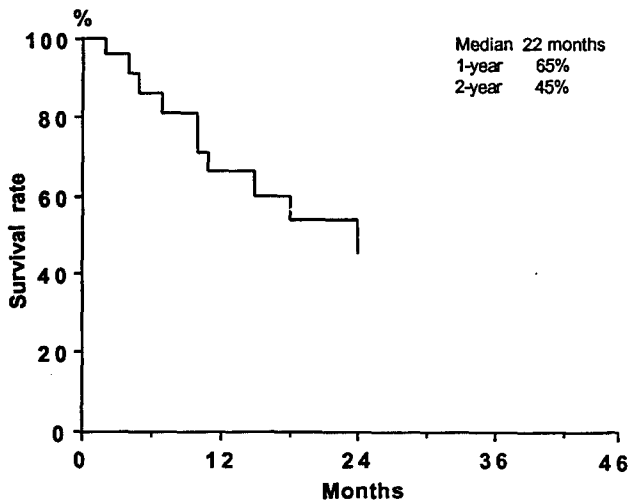


Fig. 1. Survival curve of all resected N₂ patients (n=23)

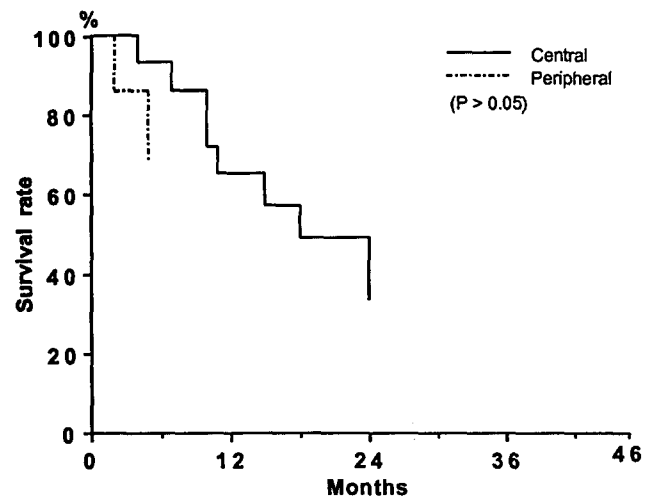


Fig. 3. Survival curves of central (n=16) versus peripheral (n=7) location of tumors.

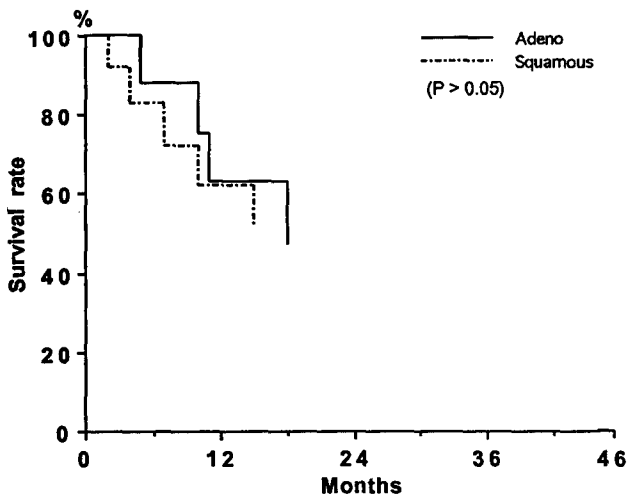


Fig. 2. Survival curves of squamous cell carcinoma (n=12) versus adenocarcinoma (n=9).

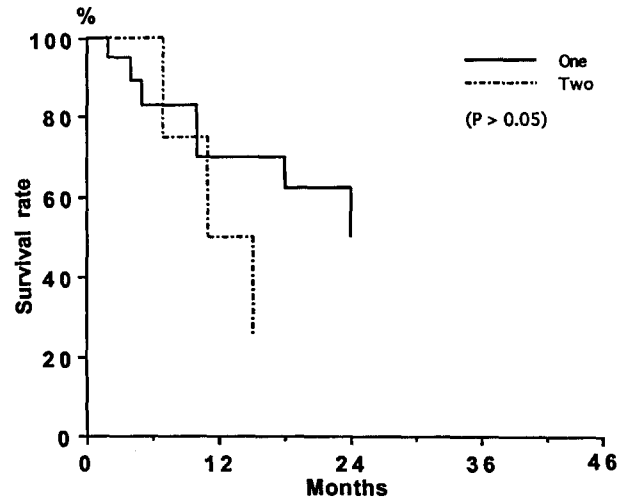


Fig. 4. Survival curves of one (n=19) versus two (n=4) nodal station involvement.

구역전이가 4례 (17.4%)였다. 그리고 N₁ 전이가 17례 (73.9%)에서 있었으나, N₁ 전이가 없었던 경우도 6례 (1%) 있었으며 이중 폐문부종양이 4례, 변연부종양이 2례였다.

수술은 전폐절제술이 15례 (65.2%)로 가장 많았으며, 폐 2엽절제술이 3례 (13.0%), 폐 1엽절제술이 4례 (17.4%), 그리고 소매절제술이 1례 (4.3%) 시행되었으며, 술후 합병증 및 술후 1개월이내 사망한 예는 없었다.

술후 23례 모두에서 추적관찰이 가능하였으며 이중 10

례가 사망하였다. 술후 생존기간은 최하 2개월에서 최고 46개월로 median survival이 22개월이었으며, 1년 생존률은 65%, 2년 생존률은 45%였다 (Fig. 1). 술후 예후에 영향을 줄 수 있는 인자들에 대한 생존률은, 조직학적으로 편평상피세포암과 선암간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었고 (Fig. 2) ($p > 0.05$), 종양의 위치상 폐문부종양과 변연부종양간에도 (Fig. 3) ($p > 0.05$), 전이된 림프절구역수에 따라서도 (Fig. 4) ($p > 0.05$), 그리고 수술방법에 따라서도 (Fig. 5) ($p > 0.05$) 통계학적으로 유의한 생존률차이

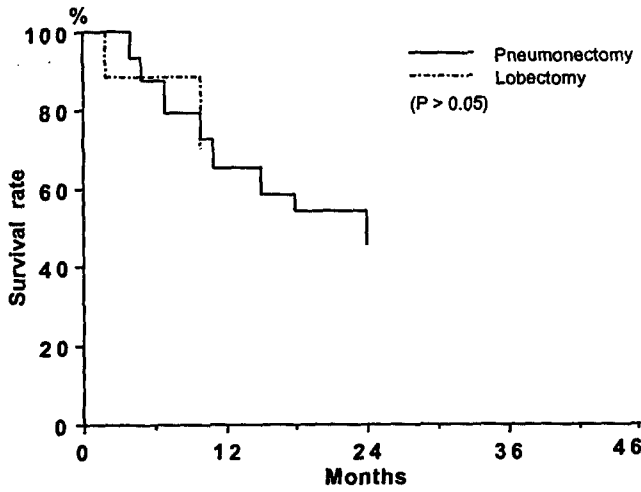


Fig. 5. Survival curves of pneumonectomy (n=15) versus lobectomy (n=8)

는 없었다.

고 찰

한국인에서 폐암의 발생빈도는 산업화의 과정에서 선진국 못지않게 급격히 증가하는 추세를 보이고 있다. 최근 의료제도의 개선으로 폐암의 조기발견에 많은 관심이 고조되고 있으나, 임상에서 접하는 폐암환자의 상당수가 진단당시에 이미 진행된 경우로 수술적 치료를 받지 못하는 경우가 많다.

폐암의 병기분류는 폐암의 치료계획, 예후판정 그리고 치료결과 등에 매우 중요하다. 현재 가장 널리 이용되고 있는 분류는 1986년 Mountain⁹⁾이 수립한 New International Staging System으로 종격동림프절 전이(N₂)를 IIIa로 분류하여 이를 절제가능한 병기에 포함시켰다.

N₂ 환자의 수술적 치료에 대하여는 저자들마다 의견이 다른데 종격동경검사를 시행하여 조직학적으로 N₂ disease인 경우에는 개흉술을 시행하지 않는 저자들도^{1~4)} 있으나 N₂ disease라 할지라도 절제가 가능하리라고 생각되면 적극적으로 개흉술을 시행하는 저자들도^{5~8)} 있다. 그러나 모든 N₂ 환자에서 절제술을 시행할 수 있는 경우는 단지 3~6%에 불과하며, 완전 절제된 N₂ 환자라도 수술 후 5년 생존율은 15~30% 정도이다¹⁰⁾.

N₂ 환자에서 종격동림프절 제거정도는 저자에 따라 다른데 American Lung Cancer Study Group에서는 단지 림프절 표본적출만을 권하였으나, Martini⁷⁾, Naruke⁶⁾ 등은 모

든 편측 임파선들을 완전제거할 것을 권하였고, 심지어 Naruke¹¹⁾, Hata 등¹²⁾은 종양이 좌측상엽이나 좌측하엽에 있을 경우 폐문부 및 동측 종격동림프절 전이가 의심될 때는 정중흉골절제술을 시행하여 반대측 림프절까지도 절제할 것을 권하였다.

N₂ 환자의 치료 및 예후는 임상상태에 따라 다른데, 첫째로, 종격동림프절 전이에 의한 증상이 있는 N₂ 환자는 절제가 가능하지 않으며, 예후도 매우 불량하여 LeRoux¹³⁾ 등은 이중 2/3가 6개월내에 사망하고 1년내에 거의 다 사망한다고 하였다.

둘째로, 종격동림프절 전이에 의한 증상은 없지만 방사선소견이나 기관지내시경소견상 림프절전이가 의심되고 조직학적으로 N₂로 확진된 경우는 거의 대부분 절제가 가능하지 않으며, 비록 완전절제하였다 할지라도 장기생존율은 나빠 Martini⁷⁾ 등은 5년 생존율이 9%라고 하였다.

셋째로, 술전 방사선소견이나, 기관지내시경소견상 절제가 가능하리라고 생각되었으나 종격동경검사나 종격동절제술을 시행하여 N₂로 확진된 경우 이들 중 80~90%는 절제가 가능하지 않으며 예후도 매우 나빠 Coughlin¹⁴⁾ 등은 2년 생존율이 4%였고 5년 생존자는 없었다고 하였으며, Shields¹⁰⁾ 등은 이러한 환자 78명중 48개월 이상 생존한 사람은 단 3명 뿐이었다고 하였다. 그리고 Pearson¹⁵⁾ 등은 종격동경검사상 N₂였지만 개흉술이 가능했던 경우는 20% 정도로 이들의 5년 생존율은 9%였으나, 종격동경검사상 N₂로 확진된 환자의 전체생존율은 1.8%에 불과하였다고 보고하였다.

그러나 술전에 방사선소견, 기관지내시경소견, 그리고 종격동경검사나 종격동절제술에서도 N₂로 확진이 안되고 개흉시에만 N₂로 확진된 환자의 경우에는 완전절제후 예후는 비교적 좋아, Martini⁷⁾ 등은 5년 생존율이 30% 그리고 Naruke⁶⁾ 등은 19%로 보고하였다. 저자의 경우 술전 방사선소견이나 기관지내시경소견상 절제가 가능하리라고 생각되었으나, 수술 후 조직학적으로 N₂로 확진된 27명의 환자중 23명(85%)에서 절제가 가능하였으며 4명은 개흉하였으나 절제가 불가능하였고 종격동림프절 생검만 시행되었다. 그리고 완전절제된 23명의 median survival은 22개월이었고, 1년 생존율은 65% 그리고 2년 생존율은 45%였다.

한편, 절제술이 가능한 N₂ 환자에서 수술 후예후에 영향을 줄 수 있는 인자들이 많이 있는 바, 림프절 전이 양상이 피막내에 국한된 경우(intact capsule), 1구역만 전이된 경우(single nodal station), 그리고 하나의 림프절만 전이된 경우(one node involvement)일 경우 예후는 더 좋다. 그리고

전이된 림프절구역의 위치에 따른 예후는 Martini⁷⁾, Thomas⁶⁾ 등은 우측 상부 기관지관지 림프절 (superior tracheobronchial group)과 좌측 대동맥하 림프절 (subaortic node) 전이시 5년 생존률이 다소 좋았다고 하였으나, 일반적으로 전이된 림프절구역의 위치가 장기생존률에는 별 영향을 끼치는 것 같지 않다.

N₁ 전이 없는 N₂ 전이도 Martini⁷⁾, Libschartz¹⁷⁾ 그리고 Naruke⁶⁾ 등은 23~27%에서 있었다고 보고하였으나, 역시 N₁의 전이 유무도 예후에는 별 영향을 끼치는 것 같지 않다.

N₂ 환자의 세포형에 따른 예후는 저자에 따라 다른데 Martini⁷⁾ 등은 세포유형간에는 예후의 차이가 없었다고 하였으며, 저자의 경우도 편평상피세포암과 선암의 생존률 차이는 없었다. 그러나, Naruke⁶⁾, Shilelds¹⁹⁾ 등은 편평상피세포암이 선암보다 예후가 더 좋았다고 보고하였고, Naruke⁶⁾의 경우 T₁N₂의 경우 5년 생존률이 편평상피세포암이나 선암이나 비슷하였으나, T₂N₂와 T₃N₂의 경우 편평상피세포암이 선암보다 예후가 더 좋았다고 하였다.

N₂ 환자의 종양의 위치에 따른 생존율은 Martini⁷⁾, Shields¹⁰⁾ 등은 변연부종양이 폐문부종양보다 더 좋다고 하였으나 Cybulsky¹⁸⁾ 등은 종양의 위치에 따른 생존률에는 차이가 없었다고 하였으며 저자의 경우도 차이는 없었다. 그리고 종양의 병기(T-status)에 따른 예후는 Martini⁷⁾는 5년 생존률이 T₁, T₂ 그리고 T₃인 경우 각각 46%, 27% 그리고 14%였고, Naruke⁶⁾ 등은 각각 30%, 14.5% 그리고 12.9%로 T₁이 T₂나 T₃보다 예후가 더 좋았다고 하였다.

N₂ 환자의 대부분은 수술 후 보강치료를 받는데 그중 방사선치료가 가장 많이 시행되며 Holmes²⁰⁾, Astudilb²¹⁾ 등은 절제된 N₂환자에서 수술 후 방사선치료로 국소재발은 감소되었으나 생존기간 연장에는 효과가 없었다고 보고하였다. 또한 수술 후 보강치료를 항암약물치료도 시행되나, 역시 생존기간 연장에는 효과가 없고 아직 표준치료법이 없다. 근래에는 수술 후 방사선치료와 항암약물치료를 적절한 순서로 병용하는 치료가 임상에서 시도되고 있으며 Lad²²⁾ 등은 방사선치료만 한 환자에 비해 예후가 나은 경향을 보인다고 하였다. 저자의 경우 항암약물치료 후 방사선치료를 병행한 경우가 23례중 18례 (78%)에서 시행되었으나, 이러한 수술 후 항암약물치료와 방사선치료의 병합요법이 재발을 방지하거나 잔여병소를 제거한다는 효과는 아직 불명하기 때문에 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

결론적으로 본 연구에서는 대상환자수가 적고 수술 후 추적기간이 짧은 편이나 N₂ 폐암환자에서 절제술 후 생존률에 영향을 미치는 인자들중 세포형에 따른, 종양의 위치에

따른, 전이된 림프절구역수에 따른 그리고 수술방법에 따른 각각의 생존률 차이는 없었다. 그러나 전체환자의 1년 생존률이 65%, 그리고 2년 생존률이 45%를 보여 향후 절제가능한 N₂ 환자의 경우 적극적으로 개흉술을 시행하여 병소 완전절제 뿐만아니라, 종격동림프절 역시 완전제거함과 아울러 술 후 항암요법 및 방사선치료를 병행하면 장기생존률 향상에 기여할 수 있으리라 기대된다.

References

1. Pearson FG. Mediastinal adenopathy-the N₂ lesion. In: DeLarue NC, Eschapas H. *International trends in general thoracic surgery, Vol 1. Lung cancer*. Philadelphia:WB Saunders, 1985:104-7
2. Ratto GB, Mereu C, Motta G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988;93:807-13
3. Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:53-6
4. Backer CL, Shields TW, Lockhart CG, Volgelzang R, LoCicero J. Selective preoperative evaluation for possible N₂ disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:337-43
5. Mountain CF. The biological operability of stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985;40:60-4
6. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603-10
7. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N₂ lung cancer. *Surg Clin N Am* 1987;67:1037-49
8. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al. Aggressive surgical intervention in N₂ non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 1991;51:253-61
9. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-33S
10. Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N₂ disease) in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:48-53
11. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. Extended radical operation for N₂ left lung cancer through median sternotomy. *Lung cancer* 1988;4(suppl):A89
12. Hata E, Hayakawa H, Miyamoto, et al. The incidence and the prognosis after contralateral mediastinal node involvement of the lung cancer patients who underwent bilateral mediastinal dissection and pulmonary resection through the median sternotomy. *Lung cancer* 1988;4(suppl):A87
13. LeRoux BT. *Bronchial carcinoma*. London:E. and S. Livingstone, 1968
14. Coughlin, M, Deslauriers J, Beaulieu M, et al. Role of media-

- stinoscopy in pre-treatment staging of patients with primary lung cancer. Ann Thorac Surg 1985;40:556-60*
15. Pearson FG, DeLaru NC, Ilves R, et al. *Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:1-11*
 16. Thomas PH, Piantadosi S, Mountain CF. *Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:883-7*
 17. Libshitz HI, McKenna RJ Jr, Mountain CF. *Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. Chest 1986;90:229-32*
 18. Cybulsky IJ, Lanza LA, Ryan MB, et al. *Prognostic significance of computed tomography in resected N₂ lung cancer. Ann Thorac Surg 1992;54:533-7*
 19. Shields TW, Yu J, Conn JH, et al. *Relationship of cell type and lymph node metastases to survival after resection of bronchial carcinoma. Ann Thorac Surg 1975;20:501-10*
 20. Holmes EC, Hill LD, Gail M. *A randomized comparison of the effects of adjuvant therapy on resected stages II and III non-small cell carcinoma of the lung. Ann Surg 1985;202:335-41*
 21. Astudillo J, Conil C. *Role of postoperative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1990;50:618-23*
 22. Lad T, Rubinstein L, Sadeghi A. *Lung cancer study group. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1988;6:9-17*
-